



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

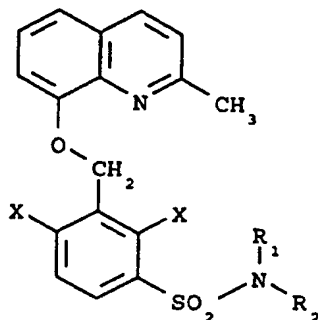
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 215/26, A61K 31/47, C07D 401/12		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/40639
			(43) Date de publication internationale: 19 décembre 1996 (19.12.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00845			(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot & Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).
(22) Date de dépôt international: 5 juin 1996 (05.06.96)			
(30) Données relatives à la priorité: 95/06703 7 juin 1995 (07.06.95) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DODEY, Pierre [FR/FR]; 10, rue des Champs-d'Aloux, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). PRUNEAU, Didier [FR/FR]; 2, rue de Dessus, F-21370 Pasques (FR). PAQUET, Jean-Luc [FR/FR]; 25, rue de la Houblonnière, F-21000 Dijon (FR). BONDOUX, Michel [FR/FR]; 7, allée des Montereys, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). HOUZIAUX, Patrick [FR/FR]; 3, rue des Jonchères, F-78580 Bazemont (FR). BARTH, Martine [FR/FR]; Résidence "Les Orangers", 6, rue de Chantereine, F-78490 Montfort-l'Amaury (FR). OU, Khan [FR/FR]; 25A, rue de Messigny, F-21121 Hauteville-lès-Dijon (FR).			
			(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
			Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES USED AS BRADYKININE ANTAGONISTS

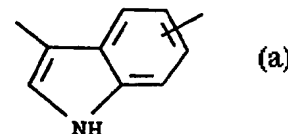
(54) Titre: DERIVES DE BENZENESULFONAMIDE COMME ANTAGONISTES DE LA BRADYKININE

(57) Abstract

The present invention relates to new compounds having formula (I) wherein X is halogen atom, R₁ and R₂, similar or different, are each -H or -A-B-R₃, A is a linear or branched C₁-C₁₂ alkyl chain, B is a single bond, or a divalent phenyl or indolyl group having the structure (a), R₃ is -H, -OH, -NR₄R₅ or -COR₆, R₆ is -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, or -NR₄R₅, R₄ and R₅, similar or different are each H, C₁-C₄ alkyl group, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-N(CH₃)₂ or -CO-CH₃, n is an integer which is equal to 2, 3 or 4; and addition salts thereof. It also relates to the preparation and therapeutical utilization of said compounds, particularly for the treatment of pathologies involving bradykinine.



(I)



(a)

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés nouveaux de formule (I) dans laquelle: X représente un atome d'halogène, R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun -H ou -A-B-R₃, A représente une chaîne alkylène en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifiée, B représente une liaison simple, ou un groupe divalent phénylène ou indolyle de structure (a), R₃ représente -H, -OH, -NR₄R₅ ou -COR₆, R₆ représente -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, ou -NR₄R₅, R₄ et R₅, identiques ou différents représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₄, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-N(CH₃)₂ ou -CO-CH₃, n représente un nombre entier valant 2, 3 ou 4; et, leurs sels d'addition. Elle concerne également leur préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour le traitement des pathologies mettant en cause la bradykinine.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DERIVES DE BENZENESULFONAMIDE COMME ANTAGONISTES DE LA BRADYKININE

5

Domaine de l'invention

La présente invention concerne de nouveaux composés de benzènesulfonamide, leur procédé ²de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

10

Ces nouveaux composés présentent notamment une action antagoniste vis-à-vis de la bradykinine et sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur et de l'inflammation, et notamment dans le traitement de l'asthme et des rhinites allergiques.

Art antérieur

15

On sait que l'une des possibilités de traitement de certaines pathologies à caractère douloureux et/ou inflammatoire (telles que l'asthme, la rhinite, le choc septique, la douleur dentaire, etc...) est d'antagoniser l'action de certaines hormones telles que la bradykinine ou la kallidine. En effet ces hormones peptidiques sont impliquées dans un grand nombre de processus physiologiques dont certains sont liés de façon étroite à ces pathologies.

20

Bien qu'actuellement aucun produit possédant ce mode d'action ne soit encore commercialisé, de nombreuses études ont été entreprises pour créer des composés susceptibles d'être antagonistes de récepteurs de la bradykinine. La bradykinine est une hormone peptidique constituée de 9 aminoacides (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) et la kallidine est une hormone peptidique (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) qui comporte un aminoacide supplémentaire (Lys) par rapport à la bradykinine. On sait que des études antérieures ont permis d'obtenir des peptides qui réagissent avec les récepteurs de la bradykinine : certains comme le Bradycor (CP.0127 de la société Cortech), l'Icatibant (HOE 140 de la société Hoechst) ["Bradycor" et "Icatibant" sont des dénominations communes internationales (DCI)] ou encore le NPC 17761 (de la société Scios-Nova) présentent une action inhibitrice de la fixation de la bradykinine sur le récepteur B₂ de la bradykinine. Plus récemment, des composés non

30

35

peptidiques ont été proposés comme antagonistes de la bradykinine vis-à-vis de la fixation sur le récepteur B₂ de la bradykinine, notamment dans EP-A-0596406 et EP-A-0622361. On sait en outre que certains composés de structure apparentée à ceux décrits dans les deux demandes de brevet
5 précitées ont déjà été décrits, notamment dans DE-A-3617183 et dans EP-A-0261539, eu égard à leurs éventuelles propriétés antithrombotiques.

But de l'invention

Il existe un besoin d'atténuer ou de supprimer chez le mammifère et surtout chez l'homme les douleurs et les inflammations.

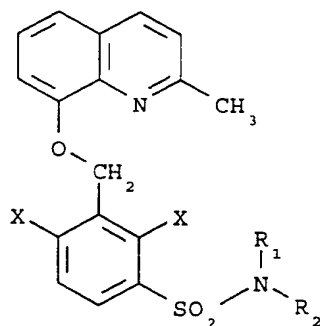
10 Pour satisfaire ce besoin, on a recherché une nouvelle solution technique qui soit efficace dans le traitement des algies quelle que soit leur origine, notamment celles liées à des phénomènes inflammatoires, d'une part, et dans le traitement des inflammations, d'autre part.

Selon l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution
15 technique, qui met en oeuvre une fixation compétitive au niveau du récepteur B₂ de la bradykinine entre (i) la bradykinine et les hormones apparentées ou analogues, et (ii) une substance antagoniste, et qui fait appel à des composés de benzènesulfonamide structurellement différents des produits connus précités et qui limitent ou inhibent substantiellement la fixation de la
20 bradykinine et des hormones analogues sur ledit récepteur B₂ de la bradykinine.

Conformément à cette nouvelle solution technique on se propose de fournir, selon un premier aspect de l'invention, des composés de benzènesulfonamide en tant que produits industriels nouveaux ; selon un
25 second aspect de l'invention, un procédé de préparation de ces composés ; et selon un troisième aspect de l'invention, l'utilisation de ces composés notamment en thérapeutique en tant qu'ingrédients actifs antalgiques et/ou anti-inflammatoires.

Objet de l'invention

30 Selon la nouvelle solution technique de l'invention, on préconise en tant que produit industriel nouveau, un composé de benzènesulfonamide qui est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :
(i) les composés de formule :



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

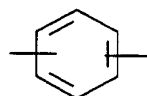
R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe -A-B-R₃,

A représente une chaîne alkylène en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifiée,

B représente

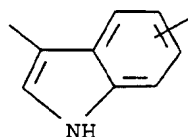
une simple liaison,

un groupe phénylène de structure



par rapport auquel les substituants A et R₃ sont en position ortho, méta ou para, ou

un groupe indolyle divalent de structure



R₃ représente -H, -OH, -NR₄R₅ ou -COR₆,

R₆ représente un groupe -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ ou -NR₄R₅,

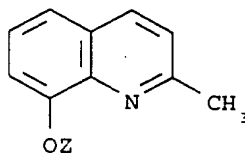
R₄ et R₅, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, un groupe -(CH₂)_n-OH, un groupe -(CH₂)_n-N(CH₃)₂ ou un groupe -CO-CH₃,

n représente un nombre entier ayant pour valeur 2, 3 ou 4 ; et,

(ii) leurs sels d'addition.

Les benzènesulfonamides selon l'invention peuvent être préparés suivant une méthode connue en soi par application de mécanismes

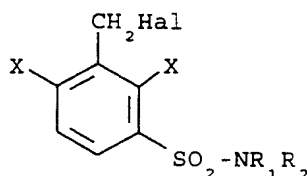
réactionnels classiques. Néanmoins, le procédé que l'on préconise selon l'invention pour la préparation des composés de benzènesulfonamide de formule I et de leurs sels d'addition est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de condensation de la 8-hydroxy-2-méthylquinoléine sous la forme
5 phénate de formule :



(VIII)

où Z est un atome de métal alcalin,
avec un toluènesulfonamide halogéné de formule :

10



(IX)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et X, R₁ et R₂ sont définis comme indiqué ci-dessus, les fonctions (notamment alcool -OH, amine primaire -NH₂ et amine secondaire -NH-) susceptibles d'être contenues dans R₁ et/ou R₂ et d'intervenir dans la réaction VIII + IX → I étant protégées.
15

On préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis des pathologies impliquant la bradykinine ou ses analogues, en particulier vis-à-vis des algies, et notamment dans le traitement ou la prévention de pathologies liées à des états inflammatoires ou douloureux.
20

Description détaillée de l'invention

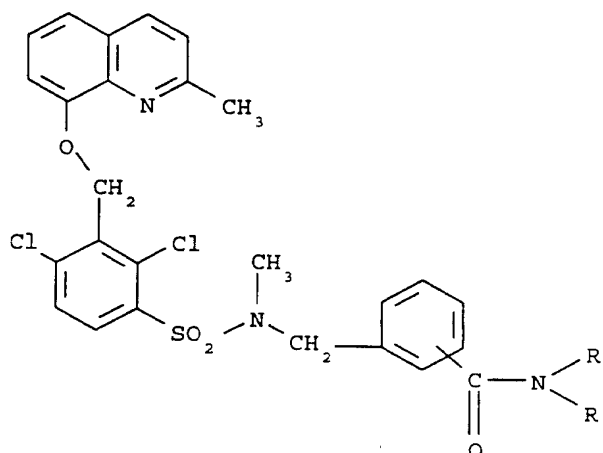
Dans la formule générale I des composés de l'invention, l'atome d'halogène représente l'atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, l'halogène préféré étant l'atome de chlore.
25

Par groupe alkyle en C₁-C₄, on entend les groupes méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyle, butyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylpropyle et 2-méthylpropyle.

Par "sels d'addition", on entend les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un acide minéral ou un acide organique. Les acides minéraux préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Les acides organiques préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides méthanesulfonique, maléique, fumarique, oxalique, citrique et trifluoroacétique.

Par commodité, les composés de benzènesulfonamide, qui interviennent en tant qu'agents antagonistes, sont indifféremment mentionnés comme étant des antagonistes de la bradykinine ou des antagonistes du récepteur B₂ de la bradykinine.

Parmi les composés de formule I selon l'invention, on préfère du point de vue de l'activité pharmacologique ceux appartenant à l'ensemble constitué par les composés de formule :



dans laquelle le groupe amide peut être en position ortho, méta ou para et, R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
 - un groupe alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié,
 - un groupe -(CH₂)_n-OH, ou
 - un groupe -(CH₂)_n-N(CH₃)₂,
- où n représente un nombre entier valant 2, 3 ou 4 ; et,
- leurs sels d'addition d'acide non-toxiques.

Le procédé général pour la préparation des composés de benzènesulfonamide selon la réaction (1)



est mis en oeuvre dans un solvant aprotique [tel que notamment le diméthylformamide (DMF) ou le tétrahydrofuranne (THF)], à une température comprise entre 0 et 50°C, le métal alcalin Z étant Li, K ou mieux Na.

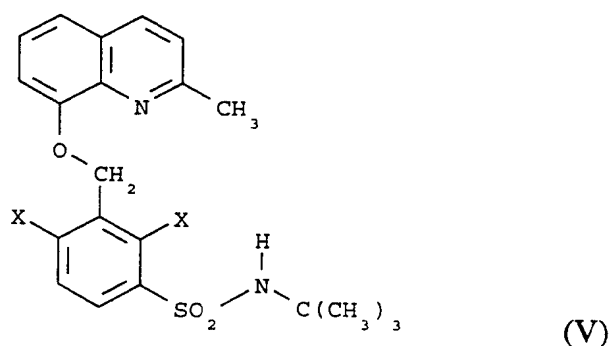
Le phénate VIII peut être préparé *in situ* pour réaliser la réaction
5 VIII + IX → I. Dans cette réaction, il peut être intéressant que l'atome d'halogène Hal du composé IX ait une électronégativité inférieure ou égale à celle de l'atome d'halogène X ; d'un point de vue pratique : si X est Cl, alors Hal sera avantageusement Br.

Enfin, la réaction VIII + IX → I implique la protection des
10 fonctions réactives susceptibles d'être présentes dans les groupes R₁ et/ou R₂. Ces fonctions réactives comprennent les groupements -OH, -NH₂ et -NH- qui comportent un atome d'hydrogène réactif pouvant perturber le déroulement de la réaction (1) souhaitée.

A titre d'illustration, des modalités de mise en oeuvre de la
15 réaction VIII + IX → I sont données dans la préparation III ci-après.

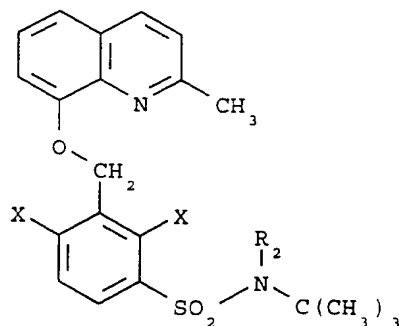
Pour la préparation de l'ensemble des composés de formule I, on procède selon le schéma réactionnel suivant :

(α) on synthétise, selon la réaction (1) précitée, un composé de
20 formule :



[qui est un composé de formule I où R₂ est H et R₁ est C(CH₃)₃],

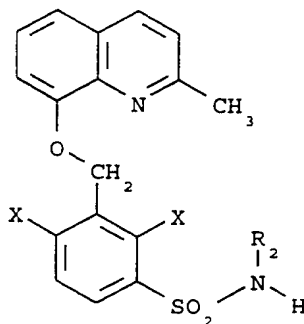
(β)
25 si nécessaire, on traite le composé de formule V pour remplacer le groupe R₂ = H par un groupe R₂ différent de H et obtenir un composé de formule :



(Va)

(γ) si nécessaire, on traite le composé de formule Va, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = C(CH_3)_3$ par l'atome d'hydrogène et obtenir un composé de formule :

5



(Vb)

puis,

(δ) si nécessaire, on traite le composé de formule Vb, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = H$ par un groupe R_1 différent de H et obtenir un composé de formule I où R_1 et R_2 sont chacun différents de H,

10

et,

(ε) si nécessaire, on obtient le sel d'addition d'acide de la base libre résultant du stade (β), (γ) ou (δ) [en faisant réagir ladite base libre avec l'acide choisi pour la salification].

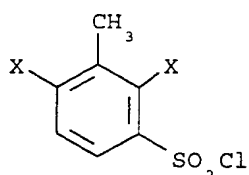
15

Les stades (β), (γ) et (δ) impliquent la protection puis la déprotection de tout groupe réactif pouvant être contenu dans R_1 et/ou R_2 .

D'un point de vue pratique, le schéma réactionnel précité mettra en oeuvre l'une des variantes choisies parmi l'ensemble constitué par

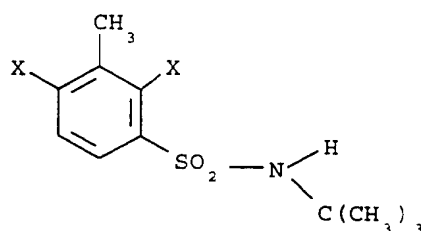
20 la variante A qui comprend les étapes consistant à :

1) faire réagir un composé de formule :



(II)

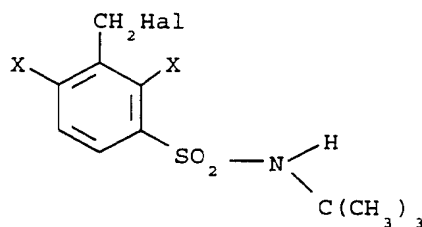
dans laquelle X représente un atome d'halogène,
avec de la tert-butylamine (autre nomenclature : 1,1-diméthyléthanamine) en
5 excès, dans un solvant comme par exemple du dichlorométhane, à
température ambiante pendant 1 à 3 heures pour obtenir un composé de
formule :



(III)

10 dans laquelle X représente un atome d'halogène,

2) halogéner le composé III obtenu ci-dessus à l'aide de N-halogénosuc-
cinimide (de préférence le N-bromosuccinimide), dans un solvant halogéné
notamment le tétrachlorure de carbone et de préférence en présence d'un
15 initiateur radicalaire, notamment l'AIBN [autre nomenclature : 2,2'-
azobis(2-méthylpropionitrile) ou 2,2'-azobis(isobutyronitrile)] et/ou d'un
rayonnement ultra violet, pendant 2 à 24 heures, à une température comprise
entre 30°C et 100°C, pour obtenir un composé de formule :



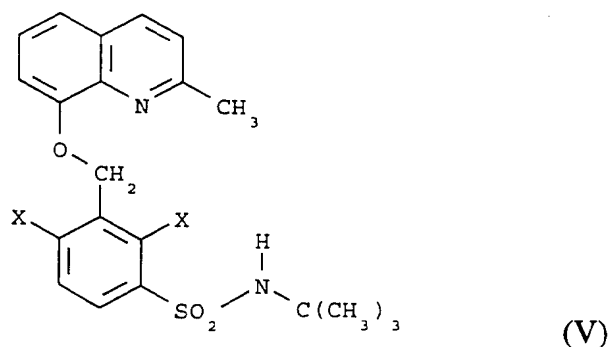
(IV)

20

dans laquelle X et Hal représentent chacun un atome d'halogène,

3) condenser le composé IV, ainsi obtenu, avec la 8-hydroxy-2-méthyl-
quinoléine en faisant réagir préalablement sur cette dernière de l'hydruide de

sodium, en présence d'un solvant (notamment le DMF), à une température comprise entre 0°C et 50°C, pour obtenir le composé de formule :



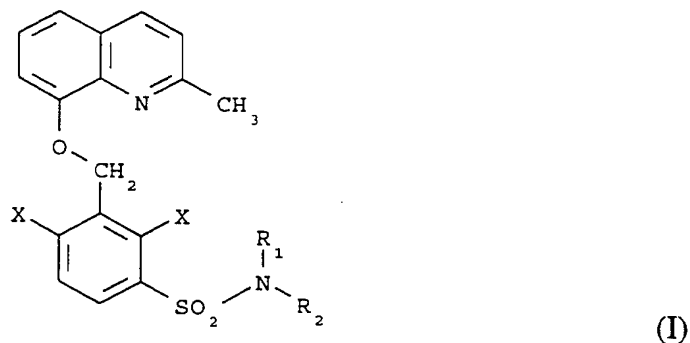
5 dans laquelle X représente un atome d'halogène,

4) faire réagir le composé de formule V ainsi obtenu avec de l'hydruure de sodium, dans un solvant organique anhydre (notamment le DMF), à une température comprise entre 0°C et 30°C, puis faire réagir sur le dérivé sodé
10 ainsi obtenu un composé de formule Y-R₂ dans laquelle :

Y est un atome d'halogène, (notamment un atome d'iode, un atome de brome ou un atome de chlore), un groupe méthanesulfonyle ou un groupe toluènesulfonyle, et

R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ ou un groupe arylalkyle, ces deux groupes étant éventuellement substitués par
15 un ou plusieurs groupements fonctionnels protégés pour ne pas réagir avec le sulfonamide sodé,

pour obtenir un composé de formule :



20

dans laquelle :

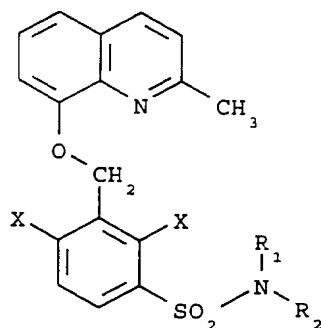
X représente un atome d'halogène,

R₁ représente le groupe 1,1-diméthyléthyle, et

R₂ conserve la même signification que ci-dessus ;

la variante B qui comprend les étapes consistant à :

- 1) traiter un composé de formule I, obtenu à l'étape 4) de la variante A, dans laquelle R₂ représente le groupe méthyle ou le groupe phénylméthyle, et R₁ représente le groupe 1,1-diméthyléthyle, à l'aide d'un excès d'acide (notamment l'acide trifluoroacétique), en présence d'un capteur de cations (notamment l'anisole), à une température comprise entre 20°C et 60°C, pendant 4 à 24 heures, pour obtenir un composé de formule :



(I)

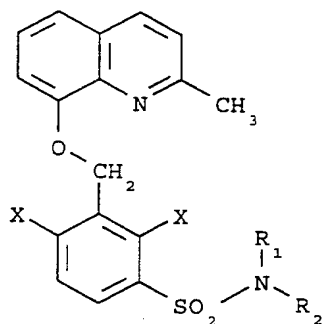
dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R₁ représente un groupe méthyle ou un groupe phénylméthyle, et

R₂ représente un atome d'hydrogène,

- 2) traiter le composé de formule I obtenu au stade B 1) ci-dessus avec un composé de formule YR₂ dans les conditions identiques à celles préconisées au stade 4) de la variante A pour obtenir un composé de formule :



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R₁ représente un groupe méthyle ou un groupe phénylméthyle,

5 R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ ou un groupe arylalkyle, ces deux groupes étant éventuellement substitués par des groupements fonctionnels protégés pour ne pas réagir avec le groupe sulfonamide sodé,

10 3) si nécessaire, déprotéger le ou les groupements fonctionnels portés par le groupe R₂ du composé de formule I, obtenu à l'un des stades A 4) ou B 2) ci-dessus (notamment par hydrolyse d'un ester ou déprotection d'une amine), pour obtenir un composé de formule I dont le groupe R₂ est porteur d'un groupe fonctionnel libre, par exemple une fonction acide carboxylique ou une fonction amine primaire libres,

15 4) si nécessaire, faire réagir le groupe fonctionnel libéré au stade précédent pour obtenir un dérivé, par exemple un amide par réaction d'un groupe acide carboxylique avec un composé porteur d'une fonction amine primaire ou secondaire,

20 5) si nécessaire, obtenir un sel d'addition d'un composé de formule I initialement obtenu sous forme de base libre, en faisant réagir ladite base libre avec l'acide choisi pour la salification.

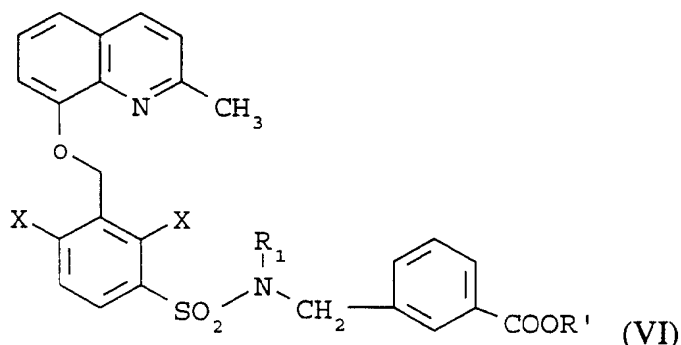
25 Par groupement fonctionnel protégé, on entend ici notamment :
- un groupe NH ou NH₂ protégé par un ou deux groupes amino-protecteurs,
- un groupe ester,
- un groupe carboxamide N-mono ou -disubstitué, ou
30 - un groupe OH protégé par un groupe hydroxy-protecteur.

Les groupes amino-protecteurs qui conviennent ici sont ceux qui interviennent de façon usuelle dans le domaine de la synthèse peptidique, en particulier les groupes alcoxycarbonyle, notamment le groupe Boc (t-butyloxycarbonyle). Les groupes hydroxy-protecteurs sont par exemple des

groupes silyle (notamment triméthylsilyle ou diméthyl-t-butylsilyle), ou des groupes de type benzyle.

Pour illustrer l'étape 3) de la variante B, on procède comme suit :
réaction d'un composé de formule :

5



dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

10

R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ ou arylalkyle, et

R' représente un groupe méthyle ou éthyle,

avec une solution d'hydroxyde de sodium, en présence d'un solvant comme par exemple du méthanol, à une température comprise entre 40°C et 80°C, pendant 0,5 à 5 heures, pour obtenir un composé de formule VI dans laquelle X et R₁ conservent la même signification que ci-dessus et R' représente un atome d'hydrogène.

15

Pour illustrer l'étape 4) de la variante B, on procède comme suit : réaction d'un composé de formule VI ainsi obtenu, où R' représente un atome d'hydrogène, avec une amine de formule H-NR₄R₅,

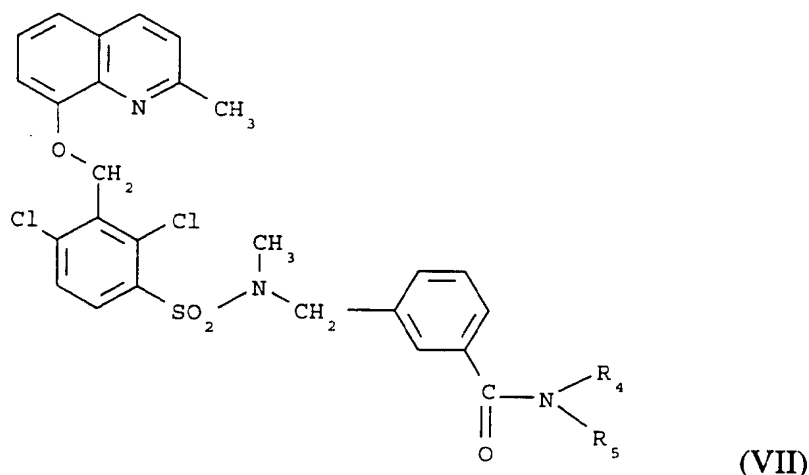
20

dans laquelle :

R₄ et R₅, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ (linéaire ou ramifié), un groupe (CH₂)_n-OH, ou un groupe (CH₂)_n-N(CH₃)₂, où n représente un nombre entier ayant pour valeur 2, 3 ou 4,

25

dans un solvant comme par exemple du dichlorométhane et en présence d'agents de couplage comme par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et le 1-hydroxybenzotriazole, à une température proche de la température ambiante, pendant 10 à 48 heures, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle X, R₄, R₅ conservent les mêmes significations que ci-dessus.

Le composé de formule IV, dans lequel X est un atome de chlore et Hal est l'atome de brome, est nouveau et constitue l'un des objets de l'invention.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent et des résultats d'essais pharmacologiques obtenus avec certains composés selon l'invention. La nomenclature utilisée dans ces exemples est celle préconisée dans les Chemical Abstracts.

Dans la partie expérimentale, les "préparations" sont relatives aux composés intermédiaires et les "exemples" sont relatifs aux produits selon l'invention.

Certains composés sont caractérisés par les données spectrales obtenues en résonance magnétique nucléaire (RMN) ; dans ce cas, les caractéristiques spectrales sont données pour le proton (¹H), et on indique le déplacement chimique des protons par rapport au signal proton du tétraméthylsilane avec, entre parenthèses, la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, sl pour signal large) et le nombre de protons pour le signal. A titre indicatif, les spectres RMN¹H ont été réalisés à 250 MHz.

Les points de fusion (F) indiqués ci-après sont en général mesurés à l'aide d'un banc Koffler et ne sont pas corrigés, il s'agit alors de points de fusion instantanée.

PREPARATION I

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-3-méthylbenzènesulfonamide

On prépare une solution de 100 g (0,385 mole) de chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle dans 1 litre de dichlorométhane et on ajoute doucement 112,5 g (1,54 mole) de 1,1-diméthyléthylamine, à température ambiante (20-25°C). On maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 2 heures après la fin de l'addition puis on hydrolyse sur de l'eau. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau jusqu'à pH neutre puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans le méthylcyclohexane. On obtient ainsi 80 g du produit attendu sous forme de solide blanc (Rendement = 70 %).

F = 148-150°C

PREPARATION II

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-3-(bromométhyl)benzènesulfonamide

A une solution de 77 g (0,26 mole) du composé obtenu selon la préparation I, dans 1,2 litre de tétrachlorure de carbone, on ajoute 2,1 g (0,012 mole) d'AIBN et 55,6 g (0,312 mole) de N-bromosuccinimide. Le mélange réactionnel est ensuite agité sous irradiation ultra violet et porté à reflux du solvant pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est hydrolysé sur de l'eau puis extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'isopropanol et on obtient ainsi 91 g du produit attendu sous forme de solide cristallisé blanc (Rendement = 94 %).

F = 157°C

PREPARATION III

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-benzènesulfonamide (Exemple 29)

On prépare une solution de 39,8 g (0,25 mole) de 2-méthyl-8-hydroxy-quinoléine dans 400 ml de diméthylformamide (DMF) et on ajoute, à température ambiante, par petites portions, 7,5 g (0,25 mole) d'hydruide de sodium à 80 % dans l'huile. On agite le mélange pendant 30 min puis on refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 103,15 g (0,275 mole) de composé obtenu selon la préparation II en solution dans 120 ml de DMF. On laisse ensuite le mélange sous agitation à température ambiante pendant une heure puis on hydrolyse sur de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les

phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 111,2 g du produit attendu sous forme de solide pulvérulent beige (Rendement = 98 %).

F = 191°C

5 **Exemple 1**

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-N-méthyl-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

A une solution de 90,68 g (0,2 mole) du composé obtenu selon la préparation III dans 650 ml de DMF, on ajoute 6,3 g (0,21 mole) d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile, par petites portions, à température ambiante (20-25°C). Le mélange est maintenu sous agitation pendant 45 min, puis on ajoute goutte à goutte 31,22 g (0,22 mole) d'iodure de méthyle en solution dans 10 ml de DMF. Après une heure sous agitation, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau sur le filtre et séché sous vide à 70°C. On obtient ainsi 89,9 g du produit attendu sous forme d'une poudre beige clair (Rendement = 96 %).

F = 160-162°C

Exemple 2

20 **2,4-dichloro-N-méthyl-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzène-sulfonamide**

On prépare un mélange de 88,8 g (0,19 mole) du composé obtenu selon l'exemple 1 dans 250 ml d'acide chlorhydrique 10N et on maintient ce mélange sous agitation pendant une heure à température ambiante. On verse ensuite le milieu réactionnel sur de l'eau glacée puis on filtre le solide en suspension. Le produit brut ainsi obtenu est repris avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 74,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 95 %).

F = 174-176°C

Exemple 3

2,4-dichloro-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare un mélange de 2,26 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation III et de 0,59 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) d'anisole, puis on

ajoute 20 ml d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue est agitée pendant 12 heures à température ambiante puis pendant 5 heures à 40°C. L'acide trifluoroacétique est ensuite chassé sous pression réduite. Le résidu obtenu est amené à neutralité à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le
5 produit est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le toluène et on obtient ainsi 1,4 g du produit attendu sous forme d'un solide cristallisé blanc cassé (Rendement = 70 %).

10 F = 206-208°C

Exemple 4

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(phénylméthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

A une solution de 822 mg ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 2, dans 5 ml de DMF, on ajoute 60 mg ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) d'hydrure
15 de sodium en suspension dans de l'huile. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 376 mg ($2,2 \cdot 10^{-3}$ mole) de bromure de benzyle et on maintient sous agitation pendant une heure à 40°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et extrait avec
20 de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle et on obtient ainsi 750 mg du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (Rendement = 75 %).

F = 154°C

Exemple 5

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-N-(phénylméthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon la préparation III et de bromure de benzyle,
30 on obtient le produit attendu avec un rendement de 83 %.

F = 167-168°C

Exemple 6

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on obtient le produit attendu avec un rendement de 77 %.

F = 140-142°C

5 **Exemple 7**

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(indol-3-yl)méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et de méthosulfate de triméthylgramine (méthanesulfonate de N,N,N-triméthyl-indol-3-yl-méthaniminium), et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 72 %.

F = 218°C

15 **PREPARATION IV**

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(4-nitrophényl)méthyl]-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et de 4-nitro- α -bromotoluène (i.e. bromure de 4-nitrobenzyle), on obtient, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit attendu avec un rendement de 61 %.

F = 185°C

Exemple 8

25 **2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(4-aminophényl)méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide, dichlorhydrate**

On prépare une solution de 0,56 g ($1,03 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation IV dans 4 ml de méthanol et on ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis 0,173 g ($3,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de poudre de fer. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 3 heures puis, après refroidissement, versé sur de l'eau glacée. Le mélange est amené à pH 8 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N et le précipité formé est filtré, puis purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (98/2, v/v). Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange toluène/éther isopropylique.

Le composé ainsi obtenu est repris en solution dans de l'éthanol et additionné d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éthanol. Les cristaux formés sont filtrés et séchés sous pression réduite; on obtient ainsi 0,3 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs légèrement hygroscopiques
5 (Rendement = 50%).

F = 190°C

PREPARATION V

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[4-[(1,1-diméthyléthyl)(diméthyl)silyloxy]-phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

10 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et d' α -bromo-4-[(1,1-diméthyléthyl)(diméthyl)silyloxy]toluène, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate d'éthyle (8/2, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc crème avec un
15 rendement de 78 %.

F = 95°C

Exemple 9

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(4-hydroxyphényl)méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

20 On ajoute 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N à une suspension de 1,7 g ($2,69 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation V dans 50 ml de méthanol, puis on agite le mélange résultant pendant 30 minutes à température ambiante. Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le résidu obtenu est repris avec de l'eau et le mélange
25 est neutralisé avec une solution d'ammoniaque. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du méthanol. On obtient ainsi 1,18 g du produit attendu sous forme d'un solide cristallisé blanc (Rendement = 85 %).

F = 241°C

30 **PREPARATION VI**

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et de 3-(bromométhyl)benzoate
35 de méthyle, et après purification par chromatographie sur gel de silice

l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (98/2, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 58 %.

F = 180°C

5 PREPARATION VII

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(3-carboxyphényl)méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On ajoute 13 ml ($13 \cdot 10^{-3}$ mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N à une suspension de 3,6 g ($6,4 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation VI dans 50 ml de méthanol. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 4 heures puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau puis on acidifie jusqu'à pH 2 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré et séché. On obtient ainsi 2,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc pulvérulent (Rendement = 66 %).

F = 204°C

Exemple 10

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-(aminocarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une solution de 0,5 g ($0,92 \cdot 10^{-3}$ mole) de l'acide obtenu selon la préparation VII, dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de méthanol et on ajoute 0,264 g ($1,38 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,187 g ($1,38 \cdot 10^{-3}$ mole) de 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole, puis 1,5 ml d'une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute du dichlorométhane puis on lave la phase organique à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange toluène/éther isopropylique et on obtient ainsi 0,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 60 %)

F = 208°C

Exemple 11

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-(méthylaminocarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, mais en utilisant une solution de méthylamine dans l'éthanol, on obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (7/3, v/v) puis recristallisation dans
5 l'acétate d'éthyle, le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55 %.

F = 195°C

Exemple 12

**2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-[(diméthylamino)carbonyl]phényl]méthyl]-3-
10 [(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide.**

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ d'une solution de diméthylamine dans l'éthanol, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (75/25, v/v) puis recristallisation dans le
15 mélange toluène/éther isopropylique, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 76 %.

F = 194°C

Exemple 13

**2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-[(3-hydroxypropyl)aminocarbonyl]-
20 phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ de 3-amino-propanol, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/éther isopropylique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc pulvérulent avec un
25 rendement de 78 %.

F = 98°C

Exemple 14

**2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-[[2-(diméthylamino)éthyl]aminocarbonyl]-
phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**
30 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ de N,N-diméthyléthylènediamine, après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1,v/v) puis recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle/éther isopropylique, on obtient le produit attendu sous forme d'un
35 solide blanc cristallisé avec un rendement de 60 %.

F = 142°C

Exemple 15

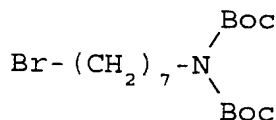
2,4-dichloro-N-méthyl-N-(2-phényl-éthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

- 5 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ de (2-iodoéthyl)benzène, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5, v/v), on obtient le produit attendu avec un rendement de 15 %.

F = 156-160°C

10 PREPARATION VIII

Acide (7-bromo-heptyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester



- 15 On prépare une solution de 1,15 g ($5,3 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide iminodicarboxylique, bis(1,1-diméthyléthyl) ester dans 40 ml de DMF et on ajoute 0,175 g ($5,8 \cdot 10^{-3}$ mole) d'hydruide de sodium à 80 % dans de l'huile. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, on ajoute 6 g ($23,25 \cdot 10^{-3}$ moles) de 1,7-dibromoheptane et on continue l'agitation pendant
- 20 20 heures à 60° C. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution saturée de chlorure de sodium et extrait au pentane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1, v/v). On obtient ainsi
- 25 0,43 g du produit attendu sous forme d'une huile incolore (Rendement = 20,7 %).

RMN¹H (CDCl₃) : 1,50 (m, 26H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,40 (t, 2H) ; 3,55 (t, 2H).

PREPARATION IX

30 2,4-dichloro-N-méthyl-N-[7-[bis(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-heptyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate

d'éthyle (9/1,v/v), on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 74 %.

F = 96-99°C

Exemple 16

5 **2,4-dichloro-N-méthyl-N-(7-aminoheptyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide, bis(trifluoroacétate)**

On prépare une solution de 2,5 g ($3,45 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation IX, dans 42 ml de dichlorométhane et on ajoute lentement 42 ml d'acide trifluoroacétique en maintenant une température
10 d'environ 10°C. On laisse ensuite sous agitation pendant 45 min à température ambiante (20-25°C) puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane, puis du toluène et concentré à sec. On obtient ainsi 2,57 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 98,8 %).

15 F = 66-68°C

Exemple 17

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(6-éthoxy-6-oxohexyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au
20 départ d'ester éthylique de l'acide 6-bromohexanoïque, on obtient, après purification par recristallisation dans l'alcool isopropylique, le produit attendu avec un rendement de 54 %.

F = 84-86°C

Exemple 18

25 **2,4-dichloro-N-méthyl-N-(5-carboxypentyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**

On chauffe à 40-45°C pendant 3 heures une solution de 1,4 g ($2,53 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 17 dans 14 ml d'éthanol en présence de 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le
30 mélange réactionnel est ensuite concentré puis repris à l'eau et lavé avec de l'éther éthylique. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH 4 et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique ainsi obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 1 g du produit attendu sous forme
35 d'un solide blanc crème (Rendement = 76 %).

F = 98-102°C

Exemple 19

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[6-(méthylamino)-6-oxohexyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

5 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 11, au départ de l'acide obtenu selon l'exemple 18, on obtient, après recristallisation dans le méthylcyclohexane, le produit attendu avec un rendement de 58 %.

F = 110-112°C

10 **PREPARATION X**

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[8-[(tétrahydropyran-2-yl)oxy]octyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide.

15 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ de 2-(8-iodooctyl)tétrahydropyrane, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 52 %.

20 RMN¹H (CDCl₃) : 1,20-1,90 (m,18H) ; 2,74 (s,3H) ; 3,08 (s,3H) ; 3,22 (t,2H) ; 3,37 (m,1H) ; 3,50 (m,1H) ; 3,72 (m,1H) ; 3,86 (m,1H) ; 4,56 (m,1H) ; 5,67 (s,2H) ; 7,23-7,50 (m,5H) ; 8,02 (d,1H) ; 8,07 (d,1H).

PREPARATION XI

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[12-[(tétrahydropyran-2-yl)oxy]dodécyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

25 En opérant de façon analogue au procédé de la préparation X, au départ de 2-(12-iodododécyl)tétrahydropyrane, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN¹H (CDCl₃) : 1,10-1,90 (m,26H) ; 2,74 (s,3H) ; 2,86 (s,3H) ; 3,22 (t,2H) ; 3,37 (m,1H) ; 3,48 (m,1H) ; 3,75 (m,1H) ; 3,88 (m,1H) ; 4,57 (m,1H) ; 5,67 (s,2H) ; 7,23-7,50 (m,5H) ; 8,03 (d,1H) ; 8,08 (d,1H).

30 **Exemple 20**

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(8-hydroxyoctyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

35 On prépare une solution de 0,365 g ($0,58 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation X dans 4 ml de méthanol et on ajoute 89 mg ($0,47 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide p-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est

agité pendant 2 heures à température ambiante puis le méthanol est chassé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, extrait au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (6/4, v/v), on obtient 250 mg du produit attendu sous forme de solide blanc (Rendement = 66 %).

F = 50 C

Exemple 21

10 **2,4-dichloro-N-méthyl-N-(12-hydroxydod cyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 20, au départ du composé obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc pulvérulent.

15 F = 155 C

PREPARATION XII

N-[4-[bis-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]butyl]-N-(1,1-diméthyl-éthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

20 On prépare une solution de 1,55 g ($3,42 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation III, dans 45 ml d'acétonitrile et on ajoute 1,41 g ($10,2 \cdot 10^{-3}$ mole) de carbonate de potassium et 1,50 g ($3,76 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide (4-iodobutyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)carbamique, 1,1-diméthyl-éthyl ester. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux du solvant sous agitation pendant 25 heures. Après refroidissement et filtration des sels minéraux, le filtrat est concentré à sec. Le résidu est repris à l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange cyclohexane/éther éthylique (3/2, v/v). On obtient ainsi 0,635 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 25,6 %). F = 172-175  C

Exemple 22

35 **N-(4-aminobutyl)-N-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide, dichlorohydrate**

On prépare une suspension de 1,21 g ($1,67 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation XII, dans 8,35 ml ($8,35 \cdot 10^{-3}$ mole) d'une solution 1N de chlorure d'hydrogène dans l'acétate d'éthyle et on agite le mélange pendant 15 min à température ambiante. Le précipité résiduel est
5 filtré et lavé sur filtre par de l'éther éthylique. On obtient ainsi 6,58 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 58 %).

F = 172-174°C

Exemple 23

**N-(4-aminobutyl)-N-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthyl-
10 quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**

On ajoute 5 ml d'ammoniaque (solution à 30 %) à une solution de 0,563 g ($0,94 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 22, dans 70 ml d'eau et on agite le mélange pendant 30 min à température ambiante. Après extraction du milieu réactionnel à l'éther éthylique, la phase organique
15 obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,20 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 40,4 %).

F = 142-144°C

Exemple 24

**N-[4-[(1-oxoéthyl)amino]butyl]-N-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-
20 méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**

A une solution de 0,120 g ($0,229 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 23 dans 1 ml d'acide acétique, on ajoute 0,109 ml ($1,145 \cdot 10^{-3}$ mole) d'anhydride acétique et on maintient sous agitation
25 pendant 24 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est repris en suspension par de l'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré et séché. On isole ainsi 0,272 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 21 %).

30 F = 100-102°C (décomposition)

Exemple 25

**2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-N-(7-hydroxy-heptyl)-3-[(2-méthyl-
quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide**

On prépare une solution de 0,5 g ($0,83 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé
35 obtenu selon l'exemple 6 dans 10 ml de diméthylformamide et on ajoute

61,5 mg (2.10^{-3} mole) d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile. Après 30 min d'agitation du mélange à température ambiante, on ajoute 220 mg ($1,12.10^{-3}$ mole) de 7-bromoheptanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 40°C, puis refroidi, hydrolysé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 ; v/v), on obtient 150 mg du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 24 %).

RMN¹H (CDCl₃) : 0,90-1,60 (m,10H) ; 2,75 (s,3H) ; 3,20 (m,2H) ; 3,56 (m,2H) ; 4,53 (m,2H) ; 5,68 (m,2H) ; 7,26-7,47 (m,10H) ; 8,03 (d,1H) ; 8,09 (d,1H).

Exemple 26

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-N-(8-éthoxy-8-oxooctyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 6 et de 8-bromooctanoate d'éthyle, on obtient, après purification par recristallisation dans l'alcool isopropylique, le produit attendu avec un rendement de 37 %.

F = 117°C

Exemple 27

2,4-dichloro-N(phénylméthyl)-N-(7-carboxyheptyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une suspension de 1,1 g ($1,67.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 26, dans 100 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 0,1 g ($2,5.10^{-3}$ mole) d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, puis le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau. La phase aqueuse ainsi obtenue est acidifiée à pH 5 à l'aide d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide à 60°C, puis purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1, v/v). Après recristallisation dans le mélange toluène/éther isopropylique, on obtient 0,8 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc crème (Rendement = 76 %).

F = 100°C

Exemple 28

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-N-[8-(méthylamino)-8-oxooctyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

5 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ de l'acide obtenu selon l'exemple 27 et d'une solution de méthylamine dans l'éthanol, on obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2, v/v) puis cristallisation dans l'éther isopropylique, le produit attendu avec un
10 rendement de 98 %.

F = 120°C

L'activité de certains des produits selon l'invention a été évaluée en fonction de leur aptitude à se lier aux récepteurs de la bradykinine. En effet, les kinines, dont le principal représentant est la bradykinine, forment
15 un groupe de petits peptides qui contribuent de façon importante à la réponse inflammatoire et apparaissent de ce fait impliqués dans la pathophysiologie des maladies inflammatoires. De plus, la bradykinine est un des agents algésiants parmi les plus puissants connus. Les kinines activent deux types de récepteurs appelés respectivement B₁ et B₂. Le récepteur B₂ appartient à la
20 grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux G-protéines. Nous décrivons dans la présente invention des composés se liant au récepteur B₂ et bloquant de ce fait la fixation de la bradykinine.

Le test pharmacologique que nous avons utilisé est le suivant : des segments d'iléon de cobayes mâles de souche Dunkin-Hartley (Iffa Credo,
25 l'Arbresle, France) sont isolés et broyés dans le tampon TES suivant : TES 25mM, 1,10-phénanthroline 1mM (pH 6.8), bacitracine 140 µg/ml, BSA 1g/l. Les membranes sont ensuite isolées par centrifugation (18000 tours par minute ; 20 min ; 4° C). Les études de liaison sont effectuées dans le tampon TES en utilisant la [³H]-bradykinine (120 pM), 50 µg de protéine membra-
30 naire par essai (volume final 500 µl) avec un temps d'équilibre de 90 min à 20°C. On détermine ensuite le taux (en pourcentage) d'inhibition de la fixation de [³H]-bradykinine en présence de l'un des composés selon l'invention à tester à une concentration de 10⁻⁶ M.

Les résultats obtenus (notés "activité") lors de ces essais sont consignés dans le tableau I ci-après en regard des exemples figurant dans la description.

5 Les composés de la présente invention qui inhibent la liaison de la [³H] bradykinine au récepteur B₂ de cobaye (voir tableau 1) se lient également au récepteur B₂ humain cloné et transfecté de façon stable dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary Cells). Ainsi dans ce test, certains composés inhibent à la concentration de 10 μM d'au moins 95 % la fixation de la [³H]-bradykinine au récepteur B₂.

10 Les composés de la présente invention peuvent être utiles dans le traitement de nombreuses pathologies impliquant la bradykinine ou ses homologues. Parmi ces pathologies, on inclut les chocs septiques et hémorragiques, les réactions anaphylactiques, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les rhinites, l'asthme, les maladies inflammatoires du tractus
15 gastrointestinal (par ex. colites, rectites, maladie de Crohn), la pancréatite, certains carcinomes, l'angiooedème héréditaire, la migraine, les accidents vasculaires cérébraux, certains désordres neurologiques, les états inflammatoires vasculaires (par exemple : athérosclérose et artérite des membres inférieurs), les états douloureux (par exemple douleur dentaire,
20 douleurs menstruelles), les contractions utérines prématurées, la cystite et les brûlures.

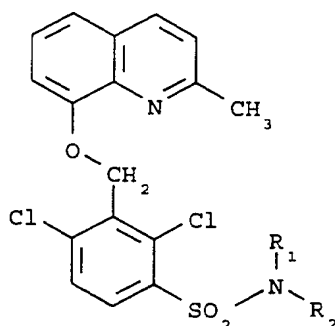
Les composés de la présente invention, qui peuvent être utilisés sous forme de base libre ou de leurs sels d'addition non-toxiques, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, seront en
25 général prescrits en thérapie à des doses d'environ 1 à 1000 mg/jour, sous une forme administrable par voie orale, par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, par voie transdermique, par le moyen d'aérosols ou par le moyen de suppositoires.

Les composés pourront également être administrés par voie
30 topique, par exemple sous forme de gels ou de pommades.

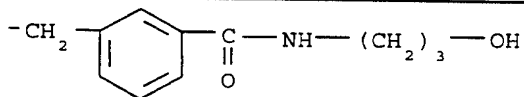
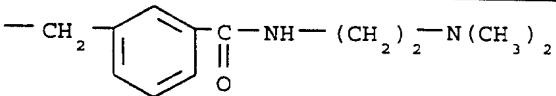
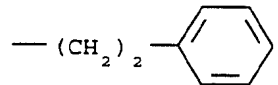
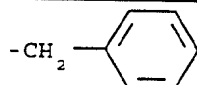
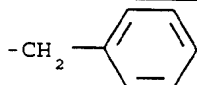
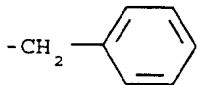
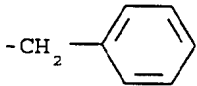
Les composés de la présente invention trouvent également leur utilité, en tant que réactifs pharmacologiques, notamment pour l'étude des interactions hormone-récepteur. L'utilisation en tant que réactif pharmacologique peut faire appel à un dérivé radiomarké de l'un des
35 composés selon l'invention (par exemple avec du tritium [³H] ou de soufre

[³⁵S], dans le but d'obtenir un radio-ligand destiné à des études conformationnelles du récepteur B₂, de la bradykinine, ou des tests de fixation à ce type de récepteur, par exemple pour l'évaluation de nouveaux composés susceptibles de présenter une affinité pour le récepteur B₂ de la bradykinine.

Tableau I

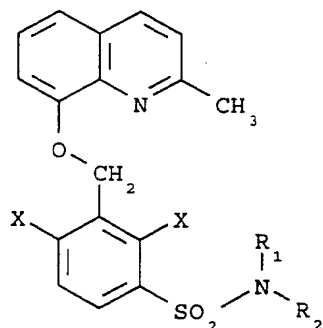


Exemple n°	R ₁	R ₂	Activité %
1	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-
2	-CH ₃	-H	-
3	-H	-H	-
4	-CH ₃		-
5	-C(CH ₃) ₃		-
6	-H		-
7	-CH ₃		97,6
8*	-CH ₃		99,5
9	-CH ₃		99,5
10	-CH ₃		99,8
11	-CH ₃		100
12	-CH ₃		96,9

13	-CH ₃		99,3
14	-CH ₃		100
15	-CH ₃		97,9
16**	-CH ₃	$-(CH_2)_7-NH_2$	100
17	-CH ₃	$-(CH_2)_5-COOC_2H_5$	-
18	-CH ₃	$-(CH_2)_5-COOH$	-
19	-CH ₃	$-(CH_2)_5-CONHCH_3$	99,0
20	-CH ₃	$-(CH_2)_8-OH$	95,7
21	-CH ₃	$-(CH_2)_{12}-OH$	94,3
22*	-C(CH ₃) ₃	$-(CH_2)_4-NH_2$	-
23	-C(CH ₃) ₃	$-(CH_2)_4-NH_2$	92,8
24	-C(CH ₃) ₃	$-(CH_2)_4-NH-CO-CH_3$	90,5
25		$-(CH_2)_7-OH$	95,1
26		$-(CH_2)_7-COOC_2H_5$	-
27		$-(CH_2)_7-COOH$	-
28		$-(CH_2)_7-CONHCH_3$	98,0
29	-H	-C(CH ₃) ₃	-
Notes : * : dichlorhydrate, ** : bis(trifluoroacétate)			

Revendications

1. Composé de benzènesulfonamide, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :
(i) les composés de formule :



(I)

dans laquelle :

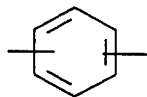
X représente un atome d'halogène,

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe -A-B-R₃,

A représente une chaîne alkylène en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifiée,
B représente

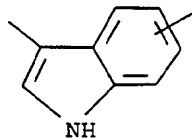
une simple liaison,

un groupe phénylène de structure



par rapport auquel les substituants A et R₃ sont en position ortho, méta ou para, ou

un groupe indolye divalent de structure



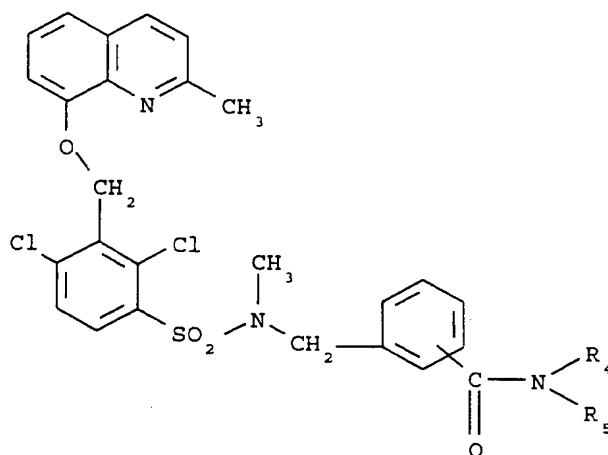
R₃ représente -H, -OH, -NR₄R₅ ou -COR₆,

R₆ représente un groupe -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ ou -NR₄R₅,

R₄ et R₅, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, un groupe -(CH₂)_n-OH, un groupe -(CH₂)_n-N(CH₃)₂ ou un groupe -CO-CH₃,

5 n représente un nombre entier ayant pour valeur 2, 3 ou 4 ; et,
(ii) leurs sels d'addition.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



10

dans laquelle le groupe amide peut être en position ortho, méta ou para et, R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent chacun :

un atome d'hydrogène,

un groupe alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié,

15 un groupe -(CH₂)_n-OH, ou

un groupe -(CH₂)_n-N(CH₃)₂,

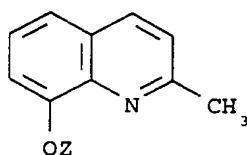
où n représente un nombre entier valant 2, 3 ou 4 ; et,

leurs sels d'addition d'acide non-toxiques.

3. Utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par
20 les composés de formule I selon la revendication 1 et leurs sels d'addition non toxiques pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis à vis d'états pathologiques impliquant la bradykinine ou ses analogues.

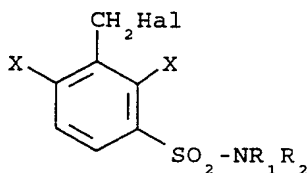
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite
25 substance intervient dans l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement des algies.

5. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite substance intervient dans l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états inflammatoires.
6. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I selon la revendication 1 et leurs sels d'addition non-toxiques.
7. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 en tant que réactif pharmacologique.
- 10 8. Procédé pour la préparation d'un composé de benzènesulfonamide de formule I selon la revendication 1 et de ses sels d'addition, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de condensation de la 8-hydroxy-2-méthylquinoléine sous la forme phénate de formule :



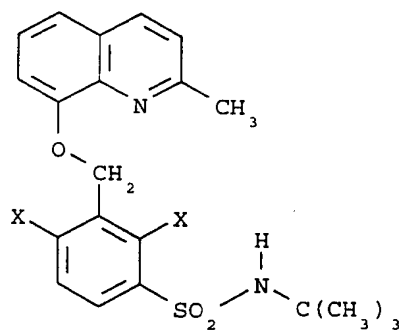
(VIII)

où Z est un atome de métal alcalin,
avec un toluènesulfonamide halogéné de formule :



(IX)

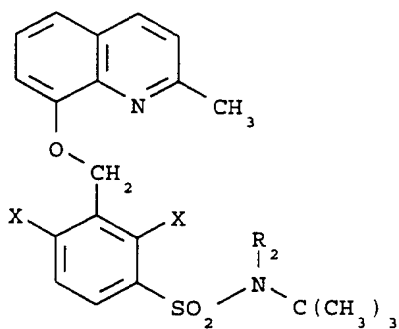
- 20 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et X, R₁ et R₂ sont définis comme indiqué ci-dessus, les fonctions susceptibles d'être contenues dans R₁ et/ou R₂ et d'intervenir dans la réaction VIII + IX → I étant protégées.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend
- 25 le schéma réactionnel suivant :
- (α) on synthétise, selon la réaction VIII + IX → I , un composé de formule :



(V)

(β) si nécessaire, on traite le composé de formule V pour remplacer le groupe $R_2 = H$ par un groupe R_2 différent de H et obtenir un composé de formule :

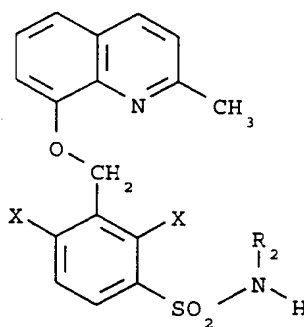
5



(Va)

(γ) si nécessaire, on traite le composé de formule Va, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = C(CH_3)_3$ par l'atome d'hydrogène et obtenir un composé de formule :

10



(Vb)

puis,

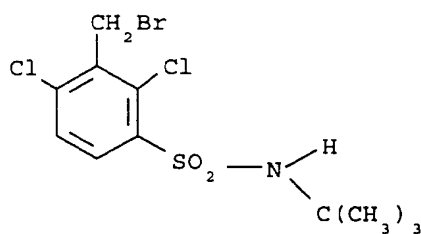
(δ) si nécessaire, on traite le composé de formule Vb, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = H$ par un groupe R_1 différent de

H et obtenir un composé de formule I où R_1 et R_2 sont chacun différents de H,

et,

(ε) si nécessaire, on obtient le sel d'addition d'acide de la base libre résultant du stade (β), (γ) ou (δ) en faisant réagir ladite base libre avec un acide.

10. Composé intermédiaire, utile pour la préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00845

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D215/26 A61K31/47 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 622 361 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 2 November 1994 cited in the application see claims ---	1,3
A	EP,A,0 596 406 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 11 May 1994 cited in the application see claims ---	1,3
A	US,A,5 212 182 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 18 May 1993 see claims ---	1,3
A	EP,A,0 261 539 (BAYER AG) 30 March 1988 cited in the application example 91-94; claims -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 1996

Date of mailing of the international search report

30.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interns I Application No
PCT/FR 96/00845

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-622361	02-11-94	AU-B- 6052594 CA-A- 2122236 CN-A- 1097417 HU-A- 70493 JP-A- 7002780 ZA-A- 9402780	03-11-94 29-10-94 18-01-95 30-10-95 06-01-95 09-01-95
EP-A-596406	11-05-94	AU-B- 5024293 CA-A- 2102137 CN-A- 1089947 HU-A- 66302 JP-A- 7300478 ZA-A- 9308011	12-05-94 03-05-94 27-07-94 28-11-94 14-11-95 09-06-94
US-A-5212182	18-05-93	NONE	
EP-A-261539	30-03-88	DE-A- 3632329 JP-A- 63093765 US-A- 5093340 US-A- 5070096 US-A- 5202336	31-03-88 25-04-88 03-03-92 03-12-91 13-04-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 96/00845

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D215/26 A61K31/47 C07D401/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 622 361 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 2 Novembre 1994 cité dans la demande voir revendications ---	1,3
A	EP,A,0 596 406 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 11 Mai 1994 cité dans la demande voir revendications ---	1,3
A	US,A,5 212 182 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 18 Mai 1993 voir revendications ---	1,3
A	EP,A,0 261 539 (BAYER AG) 30 Mars 1988 cité dans la demande * exemple 91-94; revendications * -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 Août 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30.08.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar tationale No
PCT/FR 96/00845

107/11 00/0000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-622361	02-11-94	AU-B- 6052594	03-11-94
		CA-A- 2122236	29-10-94
		CN-A- 1097417	18-01-95
		HU-A- 70493	30-10-95
		JP-A- 7002780	06-01-95
		ZA-A- 9402780	09-01-95

EP-A-596406	11-05-94	AU-B- 5024293	12-05-94
		CA-A- 2102137	03-05-94
		CN-A- 1089947	27-07-94
		HU-A- 66302	28-11-94
		JP-A- 7300478	14-11-95
		ZA-A- 9308011	09-06-94

US-A-5212182	18-05-93	AUCUN	

EP-A-261539	30-03-88	DE-A- 3632329	31-03-88
		JP-A- 63093765	25-04-88
		US-A- 5093340	03-03-92
		US-A- 5070096	03-12-91
		US-A- 5202336	13-04-93
